

〈8〉妊娠高血圧症候群におけるオートファジー経路を介した新たな病因説明、および新規治療戦略の開発に向けた研究

New strategy for clarifying and treating preeclampsia through the autophagy pathway

富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科学教室 中島 彰俊

妊娠高血圧症候群 (以下 PE) は、世界中で約 1000 万人の妊婦が罹患し、その内 7 万 6000 人が死亡する疾患である。しかし、臨床現場では PE 治療への有効な治療法はない。我々は、ノーベル生理学医学賞で注目された“オートファジー”に注目し、胎盤におけるオートファジー抑制が PE 発症につながることを報告してきた。さらに、今回の検討から、PE 胎盤におけるオートファジー抑制には、オートファジーおよびリソソームの制御因子である Transcriptional factor EB (TFEB) が低下していることを発見した (投稿中)。以前我々が樹立したオートファジー欠損細胞においても、TFEB の活性化は強く抑制されていた。さらに、その抑制機構には mTOR の活性化が関与していることが分かったが、トロホブラストのオートファジー正常細胞に、ヒト PE 患者血清を添加すると欠損細胞でみられたような mTOR の活性化がおこり、その結果 TFEB 活性が抑制されることが分かった (投稿中)。さらに、細胞レベルで確認された TFEB 発現の低下が、今回の検討では胎盤特異的オートファジー欠損マウスにおいても認められた。それに加え、子宮血流阻害による低酸素胎盤マウスモデルを用いて、TFEB 発現が低下し (PE 胎盤で認められる) 小胞体ストレスの増強が確認された。現在治療薬として、食品 X または薬剤 Y を添加することで、トロフォブラストにオートファジーを活性化させる薬剤を発見した (投稿前のため X/Y とした)。現在、上記 X または Y が TFEB 活性化を引き起こすか、さらにヒト胎盤組織を用いて検討中であるが、今回の結果より、新規薬剤 X・食品成分 Y が PE の将来的治療薬になりうることを期待される。

参考文献

1. Nakashima A, Aoki A, and Saito S. Autophagy in current trends in cellular physiology and pathology. "The role of autophagy for maintaining pregnancy." *INTECH*, 2016